

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. August 2001 (23.08.2001)

PCT

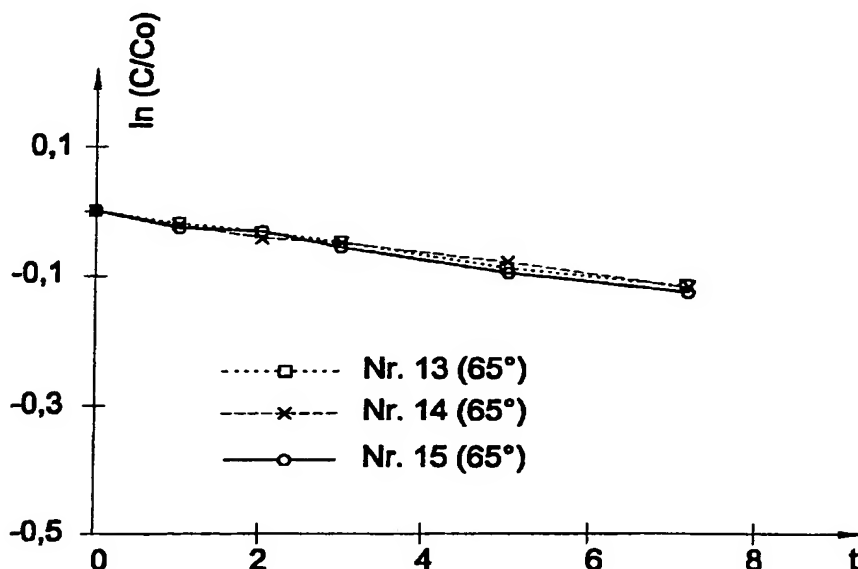
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/60394 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 38/11**, 9/08, 47/12 (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHEIDL, Helmut [AT/AT]; Brunnau 1, A-6391 Fieberbrunn (AT). HAN-
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT01/00007 TICH, Gerhard [AT/AT]; Stockerdörfel 25, A-6370
Kitzbühel (AT). HESSE, Ernst [AT/AT]; Reitliftweg 18,
(22) Internationales Anmeldedatum: 10. Januar 2001 (10.01.2001) A-6391 Fieberbrunn (AT). ZAPF, Thomas [AT/AT]; Alte
Strasse 18, A-6391 Fieberbrunn (AT).
(25) Einreichungssprache: Deutsch (74) Anwalt: WILDHACK - JELLINEK; Landstrasser
Hauptstrasse 50, A-1030 Wien (AT).
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AT
(30) Angaben zur Priorität: A 233/2000 16. Februar 2000 (16.02.2000) AT (Gebrauchsmuster), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA,
CH, CN, CR, CU, CZ, CZ (Gebrauchsmuster), DE, DE
(Gebrauchsmuster), DK, DK (Gebrauchsmuster), DM, EE,
EE (Gebrauchsmuster), ES, FI, FI (Gebrauchsmuster), GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP,
KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GEBRO PHARMA GMBH [AT/AT]; Bahnhofbichl
13, A-6391 Fieberbrunn (AT).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: STABLE, NASALLY, ORALLY OR SUBLINGUALLY APPLICABLE PHARMACEUTICAL PREPARATION

(54) Bezeichnung: STABILE, NASAL, ORAL ODER SUBLINGUAL ANWENDBARE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREI-
TUNG



(57) Abstract: The invention relates to a stable, nasally, orally or sublingually applicable pharmaceutical preparation for adminis-
tering to patients. The inventive preparation has an aqueous solution of desmopressin as the active agent. Said solution contains an
osmoticum and a buffer which maintains the pH-value in the range of 4 to 6, preferably about 5. The buffer is malic acid, preferably
in the form of a racemate. An improved stability of the desmopressin content in the preparation is thus obtained.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

BEST AVAILABLE COPY

WO 01/60394 A1



MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (Gebrauchsmuster), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

- (84) **Bestimmungsstaaten** (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Eine stabile, nasal, oral oder sublingual anwendbare pharmazeutische Zubereitung zur Anwendung am Patienten hat eine wässrige Lösung von Desmopressin als aktivem Wirkstoff. Diese Lösung enthält ein Osmotikum und einen Puffer, welcher den pH-Wert im Bereich 4 bis 6, vorzugsweise bei etwa 5, hält. Der Puffer ist Apfelsäure, vorzugsweise in Form eines Racemats. Dadurch wird eine verbesserte Stabilität des Desmopressin-Gehaltes der Zubereitung erzielt.

Stabile, nasal, oral oder sublingual anwendbare pharmazeutische Zubereitung.

Die Erfindung bezieht sich auf eine stabile, nasal, oral oder sublingual anwendbare pharmazeutische Zubereitung zur Anwendung am Patienten, in Form einer flüssigen, insbesondere wässrigen, Lösung von Desmopressin als aktivem Wirkstoff, wobei diese flüssige Lösung ein Osmotikum und einen Puffer enthält, welcher den pH-Wert im Bereich 4 bis 6, vorzugsweise bei etwa 5, hält.

Desmopressin (1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin) ist ein Peptid-Hormon, welches therapeutisch stark wirksam ist. In flüssigen pharmazeutischen Zubereitungen liegt es daher in der Regel in geringer Konzentration vor. Um die Wirksamkeit der Zubereitung zu gewährleisten, muss eine Stabilisierung erfolgen, um den chemischen und mikrobiellen Abbau zu minimieren. Hiefür wurde bereits vorgeschlagen (US 5 482 931 A bzw. WO 95/01185), Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel und einen geeigneten Puffer einzusetzen, welcher den pH-Wert der wässrigen Zusammensetzung auf 4 bis 6, vorzugsweise bei etwa 5, hält. Die beste Stabilisierung von Desmopressin lässt sich hierbei mit Acetat als Puffer erreichen. Dies befriedigt jedoch in der Praxis nicht, da Essigsäure einen unangenehmen Geruch aufweist. In den erwähnten Literaturstellen ist daher auch ein Citrat-Phosphat-Puffersystem vorgeschlagen, stets in Kombination mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel, dem auch zugeschrieben wird, dass es die Adsorption an Gefäßwänden verhindert.

Die Erfindung setzt sich zur Aufgabe, die Stabilisierung des Wirkstoffes Desmopressin in einer pharmazeutischen Zubereitung der eingangs geschilderten Art weiter zu verbessern und dies unabhängig von der Verwendung bzw. Art eines Konservierungsmittels.

Untersuchungen haben überraschenderweise gezeigt, dass sich durch die Verwendung von Apfelsäure als Puffer die angestrebten Vorteile problemlos erreicht werden, ohne dass Nachteile anderer Art in Kauf genommen werden müssen. Eine pharmazeutische Zubereitung der erfindungsgemäßen Art enthält daher Desmopressin als Wirkstoff, insbesondere in niedriger Konzentration, weiters Apfelsäure zur Stabilisierung des Desmopressins und als Puffer zur Einstellung des pH-Wert auf den Bereich 4 bis 6, vorzugsweise bei etwa 5, und einen geeigneten Zusatz als Osmotikum. Die Apfelsäure hat im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung somit eine Doppelfunktion: einerseits bildet sie den Puffer zur Einstellung des pH-Wertes, andererseits sichert sie die Stabilisierung des Desmopressins.

Die pharmazeutische Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung liegt hauptsächlich in der Behandlung von antidiuretischen Störungen, insbesondere Enuresis nocturna und Diabetes insipidus. Weiters ist die Behandlung von Blutungskrankheiten, wie z.B. Hämophilie A, Willebrand-Jürgens-Syndrom und postoperativen Blutungen, möglich.

Es genügt in der Regel, den Apfelsäure-Puffer in niedriger Konzentration, vorzugsweise im Bereich 1 bis 5 mM, insbesondere bei etwa 2,5 mM, einzusetzen. Die Apfelsäure kann hierbei als Racemat vorliegen, was finanziell günstig ist, es können jedoch auch die D- bzw. L-Form eingesetzt werden, auch in Kombination untereinander bzw. mit dem Racemat.

Als Osmotikum eignet sich Natriumchlorid in bekannter Weise.

Zusätzlich zur Apfelsäure können weitere Puffer eingesetzt werden, z.B. Acetat/Essigsäure, ohne dass darunter die Vorteile der Apfelsäure leiden.

Von besonderem Vorteil ist es, dass die erfindungsgemäße Zubereitung freigehalten werden kann von Konservierungsmitteln, ohne dass dadurch die Stabilisierung des Wirkstoffes Desmopressin leidet. Es kann daher die Verkeimung der Desmopressinlösung im Apfelsäuresystem durch aseptische Abfüllung und/oder durch Zusatz von antimikrobiellen Substanzen verhindert werden.

Die erfindungsgemäße Zubereitung eignet sich für die nasale oder orale oder sublinguale Anwendung.

Weitere Kennzeichen und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der Beschreibung der folgenden Ausführungsbeispiele bzw. der Vergleichsversuche:

Hierbei wurden folgende Lösungen von Desmopressin-Acetat als Rezepturen verwendet:

Rezeptur-Nr.	Desmopressinacetat in mg/ml	Konservierungsmittel in mg/ml	Puffer [Konz. in mM]
1	0,100	Benz. 0,10	DL-Apfelsäure [2,5]
2	0,10	Benz. 0,10	Apfelsäure [25]
3	0,10	Benz. 0,10	Citronensäure und Na ₂ HPO ₄ [zusammen 25]
4	0,10	Benz. 0,10	NaH ₂ PO ₄ [19] pH = 1,0
5	0,11	Benz. 0,10	NaH ₂ PO ₄ [19] pH = 2,0
6	0,10	Benz. 0,10	NaH ₂ PO ₄ [19] pH = 3,0
7	0,11	Benz. 0,10	NaH ₂ PO ₄ [19] pH : 4,0
8	0,10	Benz. 0,10	KH ₂ PO ₄ und Na ₂ HPO ₄ [zusammen 19] pH = 5,0
9	0,10	Benz. 0,13	Citronensäure [60] pH = 6,0
10	0,10	Benz. 0,13	KH ₂ PO ₄ und Na ₂ HPO ₄ [zusammen 67] pH = 7,0

Rezeptur-Nr.	Desmopressinacetat in mg/ml	Konservierungsmittel in mg/ml	Puffer [Konz. in mM]
11	0,10	Benz. 0,10	L-Apfels [2,5]
12	0,10	Benz. 0,10	D-Apfels [2,5]
13	0,10	Benz. 0,10	Apfels [2,5]
14	0,10	Benz. 0,10	Apfels/NaAc: [2,5]
15	0,10	-	Apfels [2,5]
16	0,02	Benz. 0,10	Apfels [2,5]
17	2,00	Benz. 0,10	Apfels [2,5]
18	0,10	Benz. 0,10	Apfels [1,0]
19	0,10	Benz. 0,10	Apfels [5,0]
20	0,10	Benz. 0,05	Apfels [2,5]
21	0,10	Benz. 0,20	Apfels [2,5]
22	0,10	p-Hydroxyb. 2,0	Apfels [2,5]
23	0,10	-	80 % Apfels [2,5] und 20 % Cit/PO ₄ ³⁻ [25]
24	0,10	-	60 % Apfels [2,5] und 40 % Cit/PO ₄ ³⁻ [25]
25	0,10	-	50 % Apfels [2,5] und 50 % Cit/PO ₄ ³⁻ [25]
26	0,10	-	40 % Apfels [2,5] und 60 % Cit/PO ₄ ³⁻ [25]
27	0,10	-	20 % Apfels [2,5] und 80 % Cit/PO ₄ ³⁻ [25]

Hierin und in den folgenden Tabellen gelten folgende Abkürzungen:

Apfels	-	Apfelsäure
Cit./PO ₄ ³⁻	-	Citrat-Phosphat
Ac	-	Acetat
HAc	-	Essigsäure
Benz	-	Benzalkoniumchlorid
NH ₄ Ac	-	Ammoniumacetat
p-Hydroxyb.	-	p-Hydroxybenzoesäuremethylester
mM	-	milliMol/Liter

Für die Herstellung der in den folgenden Versuchen verwendeten Desmopressin-Lösungen (jeweils 1 l) wurde generell folgendes Verfahren eingehalten:

- Einwaage von 989,15 g Aqua des. ad. inj. in ein 1 l Becherglas.
- Davon ca. 30 g Aqua dest. in ein Becherglas zum Nachspülen geben.
- In das restliche Aqua dest. von a) wurden unter Rühren mit dem Magnetrührer 9,115 g Natriumchlorid Ph.Eur. reinst und der verwendete Puffer (im Falle von Apfelsäure 0,335 g) gelöst. Die Einwaagegefäße wurden mit jeweils ca. 5 g Aqua dest. von b) gespült.

- d) Unter Rühren wurde die jeweils verwendete Menge an Desmopressinacetat 100 % (istbezogene Einwaage) zugegeben und das Einwaagegefäß zweimal mit ca. 5 g Aqua dest. gespült.
- e) Gegebenenfalls wurde die jeweils verwendete Menge an Konservierungsmitteln (zumeist Benzalkoniumchlorid 100%) (istbezogene Einwaage) zugegeben und das Einwaagegefäß zweimal mit ca. 5 g Aqua dest. gespült, anschließend ca. ½ Stunde gerührt.
- f) Der pH Wert wurde mit ca. 4,2 ml 1 normale NaOH-Lösung auf den für die jeweilige Rezeptur gültigen pH-Wert (zumeist $5,0 \pm 0,2$) eingestellt.
- g) 1003,0 g Endlösung entsprechen 1000 ml.
- h) Die Sterilfiltration der Endlösung erfolgte mit einem Millipak-Sterilfilter.

Die jeweils verwendeten Substanzen wurden von folgenden Herstellern bezogen:

Substanz	Hersteller
Desmopressinacetat	UCB Belgien
Benzalkoniumchlorid	Ferrosan
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	Merck Darmstadt
NaCl	Österr. Salinen AG bzw. Merck
HCl	1 N. (Art.Nr. 10448) Merck Darmstadt
NaOH	Plätzchen, Merck Darmstadt
DL-Apfelsäure	Merck Darmstadt
Essigsäure	100 % reinst., Merck Darmstadt
Millipak-Filter 0,22 µm (Durapore®: PVDF)	Millipore

Vergleichende Untersuchung der Stabilität von Desmopressin:

Hiefür wurde einerseits eine Lösung nach dem Stand der Technik verwendet (Rezeptur Nr. 3), anderseits eine erfindungsgemäße Rezeptur (Rezeptur Nr. 1). Die beiden Rezepturen wurden jeweils bei 25°C und 50°C über einen Zeitraum von jeweils 10 Monaten gelagert und danach im Hinblick auf den Gehalt an den Abbauprodukten G1, G2, G3 und G4 analysiert. Hierbei handelt es sich um folgende Abbauprodukte:

- G1 - 5-Asparaginsäuredesmopressin
- G2 - 4-Glutaminsäuredesmopressin
- G3 - 9-Glycindesmopressin
- G4 - Isomeres von 5-Asparaginsäuredesmopressin.

Die in der folgenden Tabelle angegebenen Werte geben die Abbauprodukte, bezogen auf Desmopressin, an (in % A/A, d.h. Flächenprozent bezogen auf den Wirkstoff):

Rezeptur Nr.	10 Monate / 50°C				10 Monate / 25°C			
	G4	G3	G1	G2	G4	G3	G1	G2
3	5,27	1,85	1,16	2,44	0,26	0,18	0,07	0,21
1	3,45	1,19	0,95	1,48	0,14	0,11	0,05	0,13

Wie aus dem Vergleich der gewonnenen Werte der vier Abbauprodukte des Desmopressins ersichtlich ist, ergibt das Apfelsäure-Puffersystem eine wesentlich höhere Stabilität des Wirkstoffes Desmopressin als das Citrat-Phosphat-Puffersystem, und dies sowohl nach Lagerung der Lösungen bei Raumtemperatur als auch unter Stressbedingungen.

Desmopressin-Stabilität im Apfelsäure-Puffersystem:

Durch Vorversuche wurde festgestellt, dass Desmopressin im Bereich von pH = 5,0 am stabilsten ist. Für diese Vorversuche wurden Desmopressin-Zubereitungen untersucht, die unterschiedliche pH-Werte aufwiesen, u.zw. die pH-Werte 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0 und 7,0. Diese Lösungen wurden in Glaskolben 6 Wochen lang bei 50°C gelagert und dann in üblicher Weise mittels analytischer Säulen analysiert. Nach 6 Wochen waren die pH-Werte der sieben Lösungen unverändert. Die Untersuchungen auf die Gehaltswerte von Desmopressin und die Flächensumme der früher erwähnten Abbauprodukte G1, G2, G3 und G4 ergaben, dass Desmopressin im Bereich von pH = 5,0 am stabilsten ist.

Es wurden daher isotone Desmopressin-Lösungen gemäß den Rezepturen 1 und 2 untersucht, welche Rezepturen somit Apfelsäure als Puffer in der Konzentration 2,5 mM bzw. 25 mM aufwiesen. Der pH-Wert beider Zubereitungen war 5,0. Die beiden Desmopressin-Lösungen wurden zwei Monate in Glasflaschen bei 40°C gelagert. Danach erfolgte die Bestimmung von Desmopressin und der Abbauprodukte 9-Glycinderdesmopressin (G3) und 5-Asparaginsäurederdesmopressin (G1).

Das Ergebnis ist in der nachfolgenden Tabelle als Verhältnis Abbauprodukt zu Desmopressin ausgedrückt, normiert auf die Rezeptur mit dem kleinsten Masseverhältnis.

Rezeptur Nr.	Apfelsäurekonzentrat/mM	G1	G3
1	2,5	1,0	1,0
2	25,0	1,9	1,3

Wie an den Daten zu sehen ist, zeigt Desmopressin im verdünnten Apfelsäurepuffer in überraschenderweise eine wesentlich geringere Menge an Abbauprodukten, d.h. eine höhere Stabilität.

Desmopressin-Stabilität in Abhängigkeit der chiralen Form der Apfelsäure:

Es wurden die Rezepturen Nr. 1, 11 und 12 hergestellt. Diese Lösungen wurden nach 2 und 4 Wochen Lagerung bei 65°C in Glasgefäßen der hydrolytischen Klasse 1 im Hinblick auf den Desmopressingehalt und die Menge an Abbauprodukten analysiert.

Es ergaben sich folgende Resultate:

Rezeptur Nr.	Apfelsäuretypus	Desmopressinkonzentration in µg/ml nach		Summe der Abbauprodukte in % A/A nach	
		2 Wochen	4 Wochen	2 Wochen	4 Wochen
1	DL	94,9	93,2	< 0,2	0,72
11	L	94,6	93,4	0,2	0,65
12	D	95,1	93,2	<0,2	0,54

Die Summe der Abbauprodukte beinhaltet:

- 5-Asparaginsäuredesmopressin,
- 4-Glutaminsäuredesmopressin,
- 9-Glycindesmopressin,
- Isomeres 5-Asparaginsäuredesmopressin.

Wie den Daten zu entnehmen ist, spielt die chirale Form der Apfelsäure keine Rolle für die Stabilität des Desmopressins.

Einfluss des Konservierungsmittels Benzalkoniumchlorid auf die Stabilität von Desmopressin:

Es wurden die Rezepturen Nr. 13, 14 und 15 einander untersuchungsmäßig gegenübergestellt, wobei in Rezeptur 14 der DL-Apfelsäurepuffer um 20 % mol/mol reduziert und entsprechend durch Acetatpuffer ersetzt wurde. Hierbei wurde wie folgt vorgegangen:

Über 7 Wochen wurden die Lösungen bei 65°C gelagert und in dieser Zeit (nach 1, 2, 3, 5, 7 Wochen) im Hinblick auf den Desmopressingehalt und den Gehalt an Abbauprodukten (G1, G2, G3, G4) analysiert.

Fig. 1 zeigt die Abnahme des Desmopressingehaltes, Fig. 2 die Zunahme der Summe der Abbauprodukte G1 bis G4, wobei in beiden Figuren auf der x-Achse die Zeit t in Wochen aufgetragen ist. Auf der y-Achse ist in Fig. 1 der Wert $\ln c/c_0$ aufgetragen, in Fig. 2 die Abbauprodukte in %, bezogen auf Desmopressin.

Die folgende Tabelle zeigt die errechneten Geschwindigkeitskonstanten, wobei gilt:

$$\ln c/c_0 = -kt;$$

$$t = 7 \text{ Wochen} = 4233600 \text{ s};$$

$$T = 65^\circ\text{C}$$

Rezeptur Nr.	Zusammensetzung	$k \text{ } 65^\circ\text{C/s-1} \cdot 10^{-8}$
13	Apfelsäure mit Benz.	2,98
14	Apfelsäure/Essigsäure + Benz.	2,93
15	Apfelsäure ohne Benz.	3,07

Aus den obigen Ergebnissen lässt sich der Schluss ziehen, dass die verbesserte Stabilisierung von Desmopressin auf dem Apfelsäurepuffer und nicht auf der Gegenwart von Benzalkoniumchlorid beruht, denn der Unterschied der Ergebnisse in den Rezepturen 13, 14 und 15 ist so gering, dass er im experimentellen Fehlerbereich liegt und daher ohne Bedeutung ist.

Ferner lässt sich aus den obigen Ergebnissen der Schluss ziehen, dass auch in Gegenwart einer weiteren Puffersubstanz (wie z.B. Acetat) die Apfelsäure das Desmopressin besser stabilisiert als dies bisher übliche Puffersysteme konnten.

Untersuchung der Stabilität von Desmopressin im Apfelsäure-Puffersystem im Vergleich zum Citrat-Phosphat-Puffersystem:

Hierbei wurde eine Lösung nach der Rezeptur Nr. 1 verglichen mit einer Rezeptur Nr. 3, wobei eine Serie von Mischungen dieser beiden Rezepturen mit unterschiedlichen Mischungsverhältnissen hergestellt wurde. Diese Mischungen wurden 4 Wochen bei 65°C gelagert und nach 2 und 4 Wochen Lagerung im Hinblick auf den Gehalt an Desmopressin und dessen Abbauprodukte (G1 bis G4) analysiert.

Die Ergebnisse sind in den beiden folgenden Tabellen zusammengefasst, wobei die Werte für die Nebenpeaks in % (A/A), bezogen auf Desmopressin, die Werte für Desmopressin in µg/ml (entspr. % vom Sollwert).

Die Bedeutungen für die Abbauprodukte G1 bis G4 entsprechen den früher angegebenen Bedeutungen.

Werte nach 2 Wochen bei 65°C:

Mischungsverhältnis DL-Apfelsäure (Rez. Nr. 1) zu Citrat/Phosphat (Rez. 3)	G3	G1	G2	G4	Unbekannte Nebenpeak s	Summe aller Nps	Desmopressin
100 : 0	0,31	0,29	0,41	0,85	0	1,86	94,85
80 : 20	0,4	0,41	0,51	1,28	0,41	3,01	94,39
60 : 40	0,46	0,44	0,57	1,43	0,51	3,41	93,3
50 : 50	0,46	0,43	0,58	1,42	0,54	3,43	93,28
40 : 60	0,41	0,4	0,53	1,29	0,32	2,95	93,24
20 : 80	0,49	0,45	0,64	1,47	0,65	3,7	92,9
0 : 100	0,5	0,43	0,67	1,43	0,65	3,68	92,28

Werte nach 4 Wochen bei 65°C:

Mischungsverhältnis DL-Apfelsäure (Rez. Nr. 1) zu Citrat/Phosphat (Rez. 3)	G3	G1	G2	G4	Unbekannte Nebenpeak s	Summe aller Nps	Desmopressin
100 : 0	0,64	0,5	0,64	1,62	0,72	4,12	93,21
80 : 20	0,66	0,62	0,73	2,11	1,23	5,35	92,20
60 : 40	0,75	0,7	0,85	2,37	1,31	5,98	91,26
50 : 50	0,69	0,66	0,83	2,18	1,34	5,7	91,43
40 : 60	0,64	0,61	0,78	2,07	1,49	5,59	91,53
20 : 80	0,79	0,72	0,95	2,37	1,49	6,32	89,97
0 : 100	0,84	0,74	0,99	2,34	1,69	6,6	89,74

Aus den obigen Tabellen ist ersichtlich, dass es durch Zumischung von Apfelsäurepuffer zum Citrat/Phosphatpuffer zu einer zunehmenden Stabilisierung von Desmopressin kommt. Dies zeigt sich am höheren Desmopressingehalt, wie auch am geringeren Gehalt der Desmopressin-Abbauprodukte nach 2 bzw. 4 Wochen Lagerung bei 65°C. Somit zeigt auch dieser Versuch die bessere Eignung des Apfelsäurepuffers im Vergleich zu bekannten Systemen, um Desmopressin in Lösung chemisch zu stabilisieren.

Untersuchung der Stabilität von Desmopressin bei unterschiedlichen Konzentrationen:

Um verschiedene Konzentrationen am Wirkstoff (Desmopressin) zu testen, wurde die Rezeptur Nr. 1 dahingehend abgewandelt, dass der Gehalt von 0,100 mg/ml an Desmopressinacetat ersetzt wurde durch einen Gehalt von 2,00 mg/ml (Rezeptur 17) bzw. durch einen Gehalt von 0,02 mg/ml (Rezeptur 16). Die so hergestellten Lösungen wurden 4 Wochen bei 65°C gelagert und jeweils nach 2 und 4 Wochen im Hinblick auf den Gehalt an Desmopressin und dessen Abbauprodukten (G1 bis G4) - ausgedrückt als Flächensumme - analysiert.

Rezeptur Nr.	Desmopressinacetat (% vom Sollwert) nach		Summe der Abbauprodukte G1 - G4 (% A/A, bezogen auf Desmopressinacetat) nach	
	2 Wochen	4 Wochen	2 Wochen	4 Wochen
17	96,6	91,6	1,76	4,03
16	95,9	92,7	7,9	8,7

Wie die Ergebnisse zeigen, sind die Rezepturen stabil genug, sodass man den Desmopressinacetatgehalt in einem gewissen Rahmen variieren kann, ohne dass die Stabilität des Desmopressins darunter wesentlich leidet.

Untersuchung der Stabilität von Desmopressin in verschiedenen konzentrierten Apfelsäurelösungen:

Um den Einfluss der Konzentration des Puffers (Apfelsäure) zu testen, wurde die Rezeptur Nr. 1 dahingehend abgewandelt, dass die Konzentration des Apfelsäuregehaltes (2,5 mM) der Rezeptur Nr. 1 ersetzt wurde durch eine Konzentration von 1,0 mM (Rezeptur Nr. 18) bzw. durch eine Konzentration von 5,0 mM (Rezeptur Nr. 19).

Die so hergestellten Lösungen wurden 4 Wochen bei 65°C gelagert und jeweils nach 2 und 4 Wochen im Hinblick auf den Gehalt an Desmopressin und dessen Abbauprodukte (G1 bis G4) - ausgedrückt als Flächensumme - analysiert.

Es ergaben sich folgende Werte:

Rezeptur Nr.	Desmopressinacetat (% vom Sollwert) nach		Summe der Abbauprodukte G1 - G4 (% A/A, bezogen auf Desmopressinacetat) nach	
	2 Wochen	4 Wochen	2 Wochen	4 Wochen
18	97,3	95,3	1,86	3,9
19	96,9	95,4	1,93	4,27

Wie die Ergebnisse zeigen, ist die Rezeptur stabil genug, dass man die Konzentration des Apfelsäurepuffers in einem gewissen Rahmen variieren kann, ohne an Stabilität des Desmopressin-Gehaltes wesentlich zu verlieren.

Untersuchung der Stabilität von Desmopressin in Anwesenheit unterschiedlicher Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid:

Um den Einfluss der Konzentration des Konservierungsmittels Benzalkoniumchlorid zu testen, wurde die Rezeptur Nr. 1 dahingehend abgewandelt, dass der Gehalt von 0,100 mg/ml Benzalkoniumchlorid abgewandelt wurde durch einen Gehalt von 0,20 mg/ml (Rezeptur Nr. 21) bzw. durch einen Gehalt von 0,05 mg/ml (Rezeptur Nr. 20).

Die so hergestellten Lösungen wurden 4 Wochen bei 65°C gelagert und jeweils nach 2 und 4 Wochen im Hinblick auf den Gehalt an Desmopressin und dessen Abbauprodukten (G1 bis G4) - ausgedrückt als Flächensumme - analysiert.

Es ergaben sich folgende Werte:

Rezeptur Nr.	Desmopressinacetat (% vom Sollwert) nach		Summe der Abbauprodukte G1 - G4 (% A/A, bezogen auf Desmopressinacetat) nach	
	2 Wochen	4 Wochen	2 Wochen	4 Wochen
21	96,9	94,8	1,90	3,97
20	98,5	94,7	1,89	4,09

Wie die Ergebnisse zeigen, ist die Rezeptur stabil genug, sodass man den Gehalt an dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid, sofern ein solcher Gehalt überhaupt gewünscht ist, in einem gewissen Rahmen variieren kann, ohne dass die Stabilität der Rezeptur darunter wesentlich leidet.

Untersuchung der Stabilität von Desmopressin in Gegenwart von p-Hydroxybenzoesäuremethylester als Konservierungsmittel:

Hiefür wurde die Rezeptur Nr. 22 hergestellt, welche anstelle von Benzalkoniumchlorid p-Hydroxybenzoesäuremethylester mit einem Gehalt von 0,2 % als Konservierungsmittel aufweist.

Die so hergestellte Lösung wurde 4 Wochen bei 65°C gelagert und nach 2 und 4 Wochen im Hinblick auf den Gehalt an Desmopressin und dessen Abbauprodukten (G2 und G3) - ausgedrückt als Flächensumme - analysiert.

Es ergaben sich folgende Werte:

Rezeptur Nr.	Desmopressinacetat (% vom Sollwert) nach		Summe der Abbauprodukte G2, G3 (% A/A, bezogen auf Desmopressinacetat) nach	
	2 Wochen	4 Wochen	2 Wochen	4 Wochen
22	92,7	88,0	1,51	3,0

Die Ergebnisse zeigen im Vergleich zu den Ergebnissen für Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel, dass, wenn letzteres, etwa aus Verträglichkeitsgründen, nicht einsetzbar ist, dieses Konservierungsmittel durch ein anderes Konservierungsmittel ersetzt werden kann.

Berechnung der möglichen Laufzeit:

Wie früher erwähnt, beträgt die Geschwindigkeitskonstante für den Desmopressinabbau im erfindungsgemäßen Puffersystem (Rezepturen Nr. 1, 13) $2,98 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$ in Gegenwart von Benzalkoniumchlorid, unter Abwesenheit von Konservierungsmittel (Rezeptur 15) $3,07 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$.

Die Geschwindigkeitskonstante der im US-Patent Nr. 5,482,931 beschriebenen Formulierung A beträgt $4,6 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$. Somit ist die Abbaugeschwindigkeit von Desmopressin im Apfelsäuresystem um den Faktor 1,5 - unabhängig von der Anwesenheit bzw. Abwesenheit von Benzalkoniumchlorid - erniedrigt. Dies bedeutet, dass die Stabilität und somit die mögliche Laufzeit der erfindungsgemäßen Zubereitung im Vergleich zu einer Zubereitung nach der erwähnten Formulierung A um etwa 50 % erhöht ist.

Im Vergleich zur in der obigen Literaturstelle erwähnten Formulierung B ergibt sich: die Geschwindigkeitskonstante des Desmopressinabbaues ist für die Formulierung B $8,0 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$. Somit ist im Apfelsäuresystem die Stabilität des Desmopressins um das 2,6fache - unabhängig von der Anwesenheit bzw. Abwesenheit von Benzalkoniumchlorid - höher als im Citrat-Phosphatsystem. Daraus resultiert sogar eine um mehr als das Doppelte höhere Laufzeit im erfindungsgemäßen Puffersystem.

Im Sinne der Erfindung kann Desmopressin in handelsüblicher Form eingesetzt werden, d.h. rein oder in Form seiner Salze, z.B. als Acetat. Desgleichen kann die Apfelsäure in handelsüblicher Form eingesetzt werden, d.h. rein oder in Form ihrer üblichen Salze, z.B. als Natrium-Salz. Da die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung flüssig ist, liegt die Apfelsäure stets in gelöster Form vor.

Wenngleich Wasser als Lösungsmittel die weitaus überwiegende Anwendungsform ist, so besteht die Möglichkeit, auch andere Lösungsmittel, insbesondere Alkohol oder Mischungen von Wasser mit anderen Lösungsmitteln,

einzusetzen. Desgleichen kann die erfindungsgemäße Zubereitung Restlösungsmittel in geringen Mengen enthalten.

Die folgenden Beispiele illustrieren das Wesen der Erfindung:

Beispiel 1:

Zur Herstellung eines Nasensprays ohne Konservierungsmittel zur Behandlung von antidiuretischen Störungen und Blutungskrankheiten werden in einem 5 l-Becherglas 4900 g Aqua ad. inj. vorgelegt und darin 45,58 g Natriumchlorid, 1,675 g Apfelsäure und 0,5 g Desmopressinacetat unter Rühren gelöst. Der pH-Wert wird mit 1 N NaOH auf pH 5 eingestellt. Es wird auf 5 l mit Aqua ad. inj. aufgefüllt und diese Lösung durch ein steriles Millipak-Filter unter aseptischen Bedingungen in Braunglasfläschchen der hydrolytischen Klasse I abgefüllt und mit sterilen Pumpenköpfen und entsprechenden Nasenadaptoren verschlossen.

Die Herstellung und Abfüllung erfolgt in pharmazeutischen Reinräumen unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel 2:

Zur Herstellung eines Nasensprays mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel zur Behandlung von antidiuretischen Störungen und Blutungskrankheiten werden in einem 1 l-Becherglas 990 g Aqua ad. inj. vorgelegt und darin 9,115 g Natriumchlorid, 0,1 g Desmopressinacetat, 0,1 g Benzalkoniumchlorid und 0,335 g Apfelsäure gelöst. Der pH-Wert wird mit ca. 4,2 ml 1 N NaOH auf pH 5 eingestellt, auf 1 l aufgefüllt, durch Millipak-Filter filtriert und in Braunglasflaschen abgefüllt und mit den Pumpenaufsätzen verschlossen.

Die Herstellung und Abfüllung erfolgt in pharmazeutischen Produktionsräumen unter keimarmen Bedingungen.

Beispiel 3:

Niedrigkonzentrierter Sublingualspray zur Behandlung von antidiuretischen Störungen und Blutungskrankheiten wird wie folgt hergestellt: Es werden 9900 g Aqua ad. inj. in ein entsprechendes Becherglas vorgelegt und darin 4 g Desmopressinacetat, 1 g Benzalkoniumchlorid, 91,15 g Natriumchlorid und 3,35 g Apfelsäure gelöst, der pH auf 5,0 eingestellt und auf 10 l mit Aqua ad. inj. aufgefüllt. Nach der Filtration wird in 100 ml Braunglasflaschen abgefüllt und die Gefäße mit entsprechenden Kunststoffkappen verschlossen.

Die Herstellung und Abfüllung erfolgt in Pharmaräumen unter keimarmen Bedingungen.

Beispiel 4:

Zur Herstellung eines hochdosierten Sublingualsprays zur Behandlung von antidiuretischen Störungen und Blutungskrankheiten werden 2 g Desmopressinacetat, 0,1 g Benzalkoniumchlorid, 9,115 g Natriumchlorid und 0,335 g Apfelsäure in 950 g Aqua ad. inj. gelöst, der pH auf 5,0 eingestellt und auf 1 l mit Aqua ad. inj. aufgefüllt. Die Abfüllung erfolgt unter keimarmen Bedingungen in 50 ml Braunglasflaschen mit entsprechenden Kunststoffkappen.

Beispiel 5:

Zur Herstellung eines Sirups zur oralen Anwendung (mit p-Hydroxybenzoesäuremethylester als Konservierungsmittel) zur Behandlung von antidiuretischen Störungen und Blutungskrankheiten werden 100 g Sorbit, 1,5 g SaccharinNatrium und 1,675 g Apfelsäure unter Rühren in 4,5 l Aqua purificata gelöst. Daraufhin werden 100 mg Desmopressinacetat und 10 g p-Hydroxybenzoesäuremethylester (vorgelöst in heißem Wasser) in die Lösung eingerührt und nach Einstellung des pH-Wertes auf 5,0 mit Wasser auf 5 l aufgefüllt. Die Abfüllung erfolgt in 100 ml-Braunglasflaschen der hydrolytischen Klasse II.

Die Herstellung erfolgt in keimarmen Pharmaproduktionsräumen.

Beispiel 6:

Zur Herstellung eines Sirups zur oralen Anwendung (mit p-Hydroxybenzoesäuremethylester und p-Hydroxybenzoesäurepropylester als Konservierungsmittel) zur Behandlung von antidiuretischen Störungen und Blutungskrankheiten werden 60 g Sorbit, 0,9 g SaccharinNatrium, 60 mg Desmopressinacetat und 1,005 g Apfelsäure in 2,7 l Aqua purificata gelöst und daraufhin 5,4 g p-Hydroxybenzoesäuremethylester und 0,6 g p-Hydroxybenzoesäurepropylester (vorgelöst in heißem Wasser) zugegeben, der pH-Wert auf 5,0 eingestellt, auf 3,0 l mit Aqua purificata aufgefüllt und unter keimarmen Bedingungen in entsprechenden Braunglasflaschen mit Kunststoffverschlüssen abgefüllt.

Es hat sich gezeigt, dass eine Änderung des pH-Wertes stattfinden kann, wenn die Glasqualität der Glasgefäße, in welchen die Abfüllung erfolgt, nicht ausreicht. Aus diesem Grund ist es im Rahmen der Erfindung bei der Herstellung eines erfindungsgemäße Zubereitung enthaltenden Pharmazeutikums zweckmäßig, die Abfüllung in Glasgefäße der hydrolytischen Klasse I oder II durchzuführen, insbesondere dann, wenn die Apfelsäurekonzentration der verwendeten Lösung hoch ist.

Die in den vorangegangenen Beispielen angeführten Gehalte an Konservierungsmittel sind rein beispielsweise zu sehen. Es hat sich durch Versuche erwiesen, dass der Gehalt der Zubereitung an Benzalkoniumchlorid vorteilhaft zwischen

0,05 bis 0,20 mg/ml liegen kann. Desgleichen ist es im Rahmen der Erfindung durchaus möglich, dass der Gehalt an Konservierungsmittel Hydroxybenzoesäuremethylester 1 bis 2,5 mg/ml beträgt. Besonders günstige Werte haben sich im Bereich von 1 bis 2 mg/ml ergeben. Der Konservierungsmittelgehalt an p-Hydroxybenzoesäuremethylester kann mit einem Gehalt an p-Hydroxybenzoesäurepropylester kombiniert sein, wobei letzterer Gehalt zweckmäßig zwischen 0 und 0,2 mg/ml liegt, vorzugsweise zwischen 0,1 und 0,2 mg/ml.

Der Wirkstoff (Desmopressin) wird zweckmäßig in niedriger Konzentration eingesetzt, etwa in Konzentrationen von 0,005 bis 2 mg/ml. Für Pharmazeutika, die zur oralen Anwendung gedacht sind, hat sich ein Desmopressingehalt von 0,005 bis 0,04 mg/ml als zweckmäßig erwiesen. Für Pharmazeutika zur nasalen Anwendung liegt der Gehalt in der Regel höher, etwa 0,02 bis 2,0 mg/ml, vorzugsweise 0,08 bis 1,0 mg/ml. Für sublingual anzuwendende Pharmazeutika ist hingegen der Desmopressingehalt in der Regel höher, etwa 0,4 bis 2,0 mg/ml.

Patentansprüche:

1. Stabile, nasal, oral oder sublingual anwendbare pharmazeutische Zubereitung zur Anwendung am Patienten, in Form einer flüssigen, insbesondere wässrigen, Lösung von Desmopressin als aktivem Wirkstoff, wobei diese Lösung ein Osmotikum und einen Puffer enthält, welcher den pH-Wert im Bereich 4 bis 6, vorzugsweise bei etwa 5, hält, dadurch gekennzeichnet, dass zur Stabilisierung des Desmopressins der Puffer Apfelsäure ist.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Apfelsäurepuffer in niedriger Konzentration, vorzugsweise im Bereich 1 bis 5 mM, insbesondere etwa 2,5 mM vorliegt.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Apfelsäure als Racemat vorliegt.
4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Desmopressin in niedriger Konzentration vorliegt, insbesondere im Konzentrationsbereich von 0,005 bis 2 mg/ml.
5. Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass für eine zur oralen Anwendung bestimmte Zubereitung das Desmopressin in der Konzentration 0,005 bis 0,04 mg/ml vorliegt.
6. Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass für eine zur nasalen Anwendung bestimmte Zubereitung das Desmopressin in der Konzentration 0,02 bis 2,0 mg/ml, vorzugsweise 0,08 bis 1,0 mg/ml, insbesondere 0,1 mg/ml, vorliegt.
7. Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass für eine zur sublingualen Anwendung bestimmte Zubereitung das Desmopressin in der Konzentration 0,4 bis 2,0 mg/ml vorliegt.
8. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass NaCl zur Einstellung des osmotischen Druckes eingesetzt ist.
9. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich zur Apfelsäure ein weiterer Puffer eingesetzt ist, z.B. Acetat/Essigsäure.

10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie frei ist von Konservierungsmitteln.
11. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung 0,05 bis 0,20 mg/ml Benzalkoniumchlorid enthält.
12. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung 1 bis 2,5 mg/ml, vorzugsweise 1 bis 2 mg/ml, insbesondere 2 mg/ml, p-Hydroxybenzoesäuremethylester enthält, gegebenenfalls in Kombination mit bis zu 0,2 mg/ml, vorzugsweise mit 0,1 bis 0,2 mg/ml, insbesondere mit 0,15 bis 0,2 mg/ml, p-Hydroxybenzoesäurepropylester.
13. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,1 mg/ml Desmopressinacetat, gelöst in Wasser, enthält sowie DL-Apfelsäure in einer Konzentration von 2,5 mM und NaCl als Osmotikum, sowie gegebenenfalls 0,10 mg/ml Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel, wobei der pH-Wert der Zubereitung bei etwa 5 gehalten ist.
14. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Apfelsäure in Form eines Salzes, z.B. des Natrium-Salzes, in gelöstem Zustand vorliegt.
15. Verfahren zur Herstellung eines eine Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 enthaltenden Pharmazeutikums, wobei die Zubereitung in Glasgefäße der hydrolytischen Klasse I oder II abgefüllt wird.
16. Nasal anwendbares Pharmazeutikum, enthaltend eine Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 14.
17. Oral anwendbares Pharmazeutikum, enthaltend eine Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 14.
18. Sublingual anwendbares Pharmazeutikum, enthaltend eine Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 14.
19. Verfahren zur Behandlung eines an antidiuretischen Störungen, insbesondere Enuresis nocturna oder Diabetes insipidus, leidenden Patienten, dadurch gekennzeichnet, dass ein Pharmazeutikum nach Anspruch 16, 17 oder 18 verabreicht wird.

20. Verfahren zur Behandlung eines an Blutungskrankheiten, wie Hämophilie A, Willebrand-Jürgens-Syndrom oder postoperativen Blutungen, leidenden Patienten, dadurch gekennzeichnet, dass ein Pharmazeutikum nach Anspruch 16, 17 oder 18 verabreicht wird.

FIG. 1

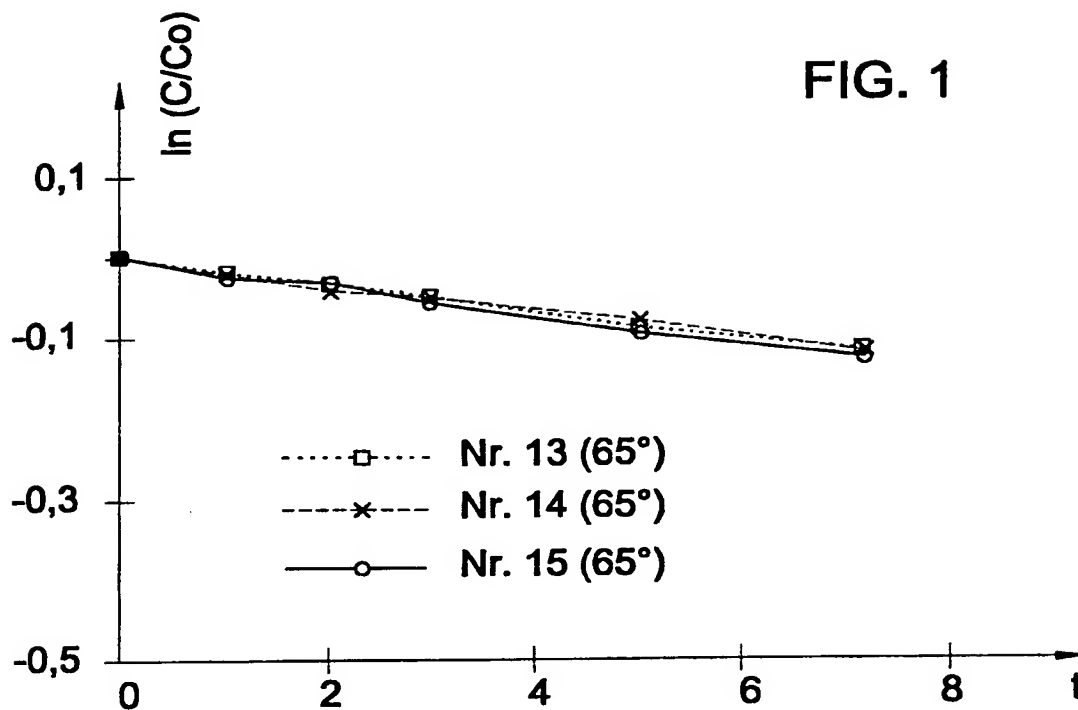
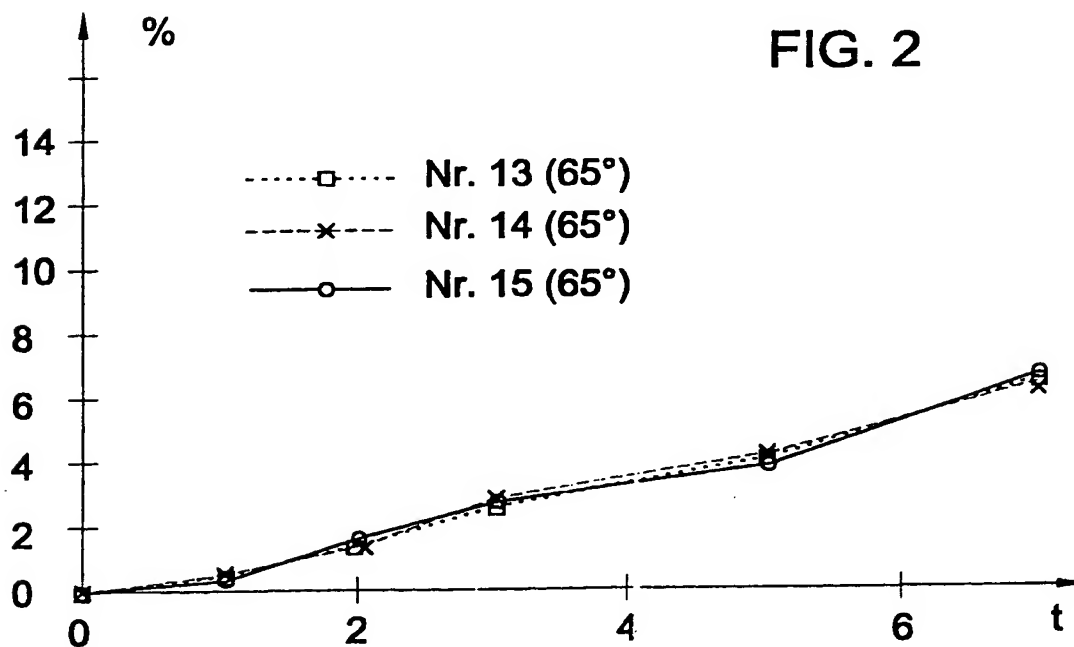


FIG. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

1st Application No

PCT/AT 01/00007

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/11 A61K9/08 A61K47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 702 958 A (TEIKOKU SEIYAKU CO. LTD., JP) 27 March 1996 (1996-03-27) claims	1-20
Y	EP 0 517 211 A (TEIKOKU SEIYAKU K.K., JP) 9 December 1992 (1992-12-09) claims	1-20
Y	DATABASE WPI Week 198826 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1988-178953 '28! XP002145884 abstract & JP 63 115821 A (TEIJIN LTD., JP) 20 May 1988 (1988-05-20)	1-20
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 April 2001

Date of mailing of the international search report

18/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 01/00007

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 674 850 A (K. LARSSON ET AL.) 7 October 1997 (1997-10-07) claims 1-3,13,14 ---	1-20
Y	WO 95 01185 A (FERRING AB, SE) 12 January 1995 (1995-01-12) cited in the application claims ---	1-20
Y	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAKAKURA, MASASHI ET AL: "pharmaceuticals containing electric antioxidants as stabilizers for iontophoresis" retrieved from STN Database accession no. 121:18095 CA XP002146871 abstract & JP 06 040948 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK, JAPAN) 15 February 1994 (1994-02-15) -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 01/00007

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 702958	A	27-03-1996	JP 6345665 A	20-12-1994
			AU 6856194 A	03-01-1995
			US 5776886 A	07-07-1998
			WO 9428918 A	22-12-1994
			US 6008189 A	28-12-1999
EP 517211	A	09-12-1992	AU 653026 B	15-09-1994
			AU 1726492 A	10-12-1992
			CA 2070061 A	08-12-1992
			FI 922579 A	08-12-1992
			JP 5148154 A	15-06-1993
			NO 922232 A	08-12-1992
			SG 43858 A	14-11-1997
			US 5929027 A	27-07-1999
US 5674850	A	07-10-1997	US 5763407 A	09-06-1998
			US 5985835 A	16-11-1999
			US 5990273 A	23-11-1999
WO 9501185	A	12-01-1995	US 5482931 A	09-01-1996
			CA 2166296 A,C	12-01-1995
			CN 1126440 A	10-07-1996
			CZ 9503391 A	15-01-1997
			EP 0710122 A	08-05-1996
			FI 956310 A	28-12-1995
			HU 73775 A	30-09-1996
			JP 9502424 T	11-03-1997
			KR 195323 B	15-06-1999
			NZ 268441 A	25-09-1996
			PL 312203 A	01-04-1996
			RU 2140281 C	27-10-1999
			SK 165195 A	05-02-1997
JP 6040948	A	15-02-1994	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K38/11 A61K9/08 A61K47/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 702 958 A (TEIKOKU SEIYAKU CO. LTD., JP) 27. März 1996 (1996-03-27) Ansprüche ---	1-20
Y	EP 0 517 211 A (TEIKOKU SEIYAKU K.K., JP) 9. Dezember 1992 (1992-12-09) Ansprüche ---	1-20
Y	DATABASE WPI Week 198826 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1988-178953 '28! XP002145884 Zusammenfassung & JP 63 115821 A (TEIJIN LTD., JP) 20. Mai 1988 (1988-05-20) --- -/--	1-20



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. April 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/04/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)